

(19)日本国特許庁(J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-305953

(43)公開日 平成6年(1994)11月1日

| | | | | |
|--------------------------|-------|---------|-----|--------|
| (51)Int.Cl. ⁵ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
| A 6 1 K 9/70 | 3 5 2 | 9165-4C | | |
| | ADA | 9165-4C | | |

審査請求 未請求 請求項の数7 O L (全 7 頁)

| | | | |
|-------------|---------------------|---------|--|
| (21)出願番号 | 特願平6-54018 | (71)出願人 | 390009128 レーム ゲゼルシャフト ミット ベシユ レンクテル ハフツング ドイツ連邦共和国ダルムシュタット キル シエンアレー 17-21 |
| (22)出願日 | 平成6年(1994)3月24日 | (72)発明者 | クラウス レーマン ドイツ連邦共和国 ロスドルフ ブリュン ナースヴェーク 12 |
| (31)優先権主張番号 | P 4 3 1 0 0 1 2 . 0 | (72)発明者 | ハンスーウルリヒ ベーテライト ドイツ連邦共和国 ダルムシュタット ロ ルツィングシュトラッセ 22 |
| (32)優先日 | 1993年3月27日 | (74)代理人 | 弁理士 矢野 敏雄 (外2名) |
| (33)優先権主張国 | ドイツ (DE) | | |

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 遅延された作用物質の放出量を有する皮膚治療用の層状の系およびその製造法

(57)【要約】

【目的】 ポリ(メト)アクリレートを選択された混合物の溶解および塗布によって製造される皮膚または粘膜に接しての作用物質の放出のための医薬品。

【構成】 ポリ(メト)アクリレートの混合物は、官能基を有する(メト)アクリル重合体からなる、溶解液から製造される層および混合成分1および僅少量の官能基を有し、流動挙動を調整する混合成分2からなる。

【効果】 作用物質および他の助剤、例えば可塑剤、浸透促進剤等を有する重合体成分の調節によって、皮膚に接しての作用物質の放出量を制御し、治療に適した放出プロファイルが達成される。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 少なくとも1つの製薬学的作用物質を有する遅延された作用物質の放出量を有する皮膚治療用の層状の系において、1つまたはそれ以上の層がポリ(メト)アクリレート混合物から構成されており、溶融液から製造され、混合成分1が官能基を有する(メト)アクリル重合体からなり、混合成分2が流動挙動を調節し、官能基を有していないかまたは僅少量だけを有していることを特徴とする、皮膚治療用の層状の系。

【請求項2】 混合成分2の重合体が、本質的に(メト)アクリル酸の $C_1 \sim C_{12}$ アルキルエステルから構成されておりかつ -70 ないし $+80^\circ\text{C}$ 、好ましくは $+10 \sim 70^\circ\text{C}$ のDIN53445によるガラス転移温度を有するポリ(メト)アクリレートである、請求項1に記載の皮膚治療用の系。

【請求項3】 官能基を有するポリ(メト)アクリレートが、アミノ基もしくはアンモニウム基を有する陽イオン性重合体である、請求項1または2に記載の皮膚治療用の系。

【請求項4】 官能基を有するポリ(メト)アクリレートが、カルボキシル基もしくはカルボキシレート基を有する陰イオン性重合体である、請求項1または2に記載の皮膚治療用の系。

【請求項5】 官能基を有するポリ(メト)アクリレートが、アルコール系ヒドロキシル基を有する非イオン性の重合体である、請求項1または2に記載の皮膚治療用の系。

【請求項6】 重合体-作用物質系が、更に低分子量の可塑剤を含有する、請求項1から5までのいずれか1項に記載の皮膚治療用の系。

【請求項7】 請求項1から6までのいずれか1項に記載の皮膚治療用の系を製造するための方法において、重合体成分の固体、作用物質および場合によっては他の添加剤を混合し、該混合物を加熱して溶融液にし、かつ溶融材料からなる治療系を、投与の前に除去されるような、場合によってはそのまま存在する支持体または保護フィルム上で、薄層としての該材料を分布によって調製することを特徴とする、皮膚治療用の系の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、皮膚への作用物質の放出量が重合体によって制御されている、皮膚の上への施与のために設けられた、皮膚に作用しかつ経皮作用する治療系に関する。

【0002】

【従来の技術】皮膚に接してかまたは皮膚を通しての作用物質の調節されかつ連続的な放出のためには、常法によれば、医薬含有層および支持フィルムまたは物質組織(Stoffgewebe)を有する接着材料が、多層状の調剤に処方されているような膏薬が使用される。

【0003】接着材料としては、皮膚の上での平面状の可撓性支持体の固定のために、感圧性の皮膚用粘着剤が使用される。皮膚用粘着剤を用いた場合には、作用物質含有の支持体、例えば創傷用硬膏または医療用粘着硬膏を皮膚に堅固にかつ永続的に弾性的に固定することができるにすぎない。該支持体は、局所的または経皮的に作用する、皮膚上に付着する作用物質含有の層、即ち、局所的または全身系的な製薬学的作用物質を有する医薬品の構成にも適当である。有利に、前記医薬剤形は、デボー製剤として、作用物質の遅延された放出、ひいてはより長い持続作用のために使用することができる。

【0004】一般に、この種の皮膚または経皮系は、多くの層から構成される：支持フィルム、医薬品を有するデボー層、拡散を制御する層、皮膚の上に付着する層および使用の前に剥がされる被覆フィルム。しかしながら、製造の簡略化のために、しばしば、僅かな層を塗布し、かつ多くの層の機能を1つの層、最も簡単な場合には、皮膚の上に付着するかあるいはまた作用物質を含有するような1つだけの層に合わせることが望まれる。従って、支持フィルムおよび被覆フィルムは、包装の機能だけを有する。

【0005】皮膚用粘着剤の製造のためには、天然または合成に由来する粘着性の重合体を使用される。皮膚の上に固着可能な合成重合体としては、被膜形成性ポリ(メト)アクリレートが、その製造によって可能な大きな性質変更により、既に久しく皮膚用粘着剤としておよび経皮用治療系として公知である。

【0006】ドイツ連邦共和国特許出願公開第3612305号明細書には、溶液または分散液中の自体公知の抗乾癬作用物質および被膜形成性重合体からなる、乾癬の局所および刺激の少ない治療のための医薬品が記載されており、該医薬品から、当該の皮膚の部位への塗布後に、治療作用を有する被膜が形成される。

【0007】欧州特許出願公開第0394956号明細書の記載からは、陰イオン性の(メト)アクリレート共重合体が公知であり、欧州特許出願公開第0415055号明細書の記載からは、陽イオン性の(メト)アクリレート共重合体が公知であり、これらの共重合体は、該共重合体の水に溶解した塩の形で、同様の方法で皮膚用粘着剤の形成のために、創傷用硬膏に適しておりかつ経皮的に作用する皮膚に施与するために設けられた医薬品の形成に適している。

【0008】ドイツ連邦共和国特許明細書第DE-C3208853号には、製薬学的作用物質を接着物質中での溶解度に相応する濃度よりも高い濃度で含有し、前記混合物が作用物質を透過することができるような重合体被膜上に塗布されている、自己粘着性の材料によって皮膚に付着するための製薬学的複合調剤の特許の保護が請求されている。それによれば、粘着性の性質、認容性、溶解度および放出能に関する要求は、アクリル共重合体

によって最も良好に充足される。アクリル共重合体とは、有利に、アルキル基中で、平均して少なくとも4個の炭素原子を有するアルキルアクリレートまたはアルキルメタクリレートを少なくとも50重量%有する共重合体である。該共重合体は、作用物質を有する溶液として、経皮用治療系に調製される。

【0009】ポリ(メト)アクリレートは、その良好な皮膚認容性により、皮膚用の医薬剤形のために卓越した助剤である。有機溶液の形で使用は、溶剤の引火性および毒性並びに著しく工業的かつ組織的な出費のために、取扱者の保護および溶剤の廃棄物処理に結び付けられている。水性分散液は、危険なしに取扱うことができるが、しかし、乾燥することは、高いエネルギー費、慎重に制御された乾燥方法、ひいては同様に複雑な工業的装置を必要とする。更に、使用可能な分散液は、微生物の増殖に対して敏感であり、限定的にのみ貯蔵安定性であり、作用物質の添加の際に凝集する可能性があり、かつ医薬剤形の機能および該医薬剤形の貯蔵安定性、並びに皮膚上に対する認容性を著しく損ないうる乳化剤を含む。

【0010】

【発明が解決しようとする課題】本発明には、上記による課題が課された。

【0011】

【課題を解決するための手段】ところで、ポリ(メト)アクリレートの選択された混合物の溶融および塗布によって、簡単な方法で、皮膚または粘膜に接して放出させるための医薬品を調製できることが見出された。ところで、重合体成分を作用物質および他の助剤、例えば可塑剤、浸透促進剤等と同調させることによって、皮膚に接しての作用物質の放出量を制御し、治療に適した放出プロフィールを達成させることが可能である。

【0012】この重合体混合物成分は、2つの本質的な視点により選択される：

1. 官能基を有する(メト)アクリル重合体による作用物質の放出量の影響
2. 官能基を有していないかまたは官能基の僅少量だけを有するポリ(メト)アクリレートによる溶融挙動および流動挙動の影響。可塑剤は、場合によっては溶融温度の低下および溶融粘度の減少のために付加的に必要とされる。

【0013】本発明は、1つまたはそれ以上の層がポリ(メト)アクリレートの混合物から構成されかつ溶融液から製造され、混合成分1が官能基を有する(メト)アクリル重合体からなり、混合成分2が流動挙動を調節しかつ官能基の僅少量だけを有することによって特徴付けられる、少なくとも1つの製薬学的作用物質を有する遅延された作用物質放出量を有する層状の皮膚用治療系に関する。

【0014】重合体の混合物成分は、一方が官能基を有

しかつ系との相互作用によって作用物質の放出量が影響を及ぼされうる、(メト)アクリレートを基礎とする被膜形成性重合体であり、他方が本質的に官能基を有する単量体の多くとも僅少量だけを有する(メト)アクリル酸の $C_1 \sim C_{12}$ アルキルエステルから形成され、かつ重合体の粘着層の溶融挙動および流動挙動を調節する(メト)アクリレートを基礎とする重合体である。

【0015】本発明により使用された重合体の分子量は、10000~2000000g/モルである。

10 【0016】重合体混合物の溶融温度の低下および溶融粘度の減少のために、場合によってはなお低分子量の可塑剤を添加することができる。

【0017】また、製薬学的助剤、例えば浸透促進剤または浸透抑制剤、保存剤、着色剤等の添加も可能である。

【0018】本発明の実施

(1) 本発明による作用物質含有皮膚用粘着剤の製造のために、官能基を有するポリ(メト)アクリレートとして、例えば医薬品の被覆のために、オイドラギット(Eudragit)(登録商標)として知られたアクリル樹脂が使用される。前記重合体は、メタクリルエステルおよびアクリルエステル並びに場合によっては他のビニル単量体と、官能基を有する単量体との共重合体であり、このことによって、この重合体は陽イオン性、陰イオン性または親水性の性質を有する。官能性の重合体の組成物は、該組成物から形成された被膜が実際に乾燥し

20 かつ硬化しているが、しかし、脆くはないようなものでなければならない。前記の性質の形成により、DIN 53445による動力学的ガラス転移温度(またはT_{g, dyn})のT_{g, dyn}としても)が、-10ないし100℃、好ましくは10~60℃の範囲内にあるような重合体被膜が示される。官能性の性質を(メト)アクリレート重合体にもたらすモノマーは、例えば陰イオン性の重合体のためにはアクリル酸、メタクリル酸、マレイン酸であり、或いは陽イオン性の重合体のためにはN-ジメチルアミノ-エチルメタクリレートまたは-アクリレート、N-[3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロピル]-メタクリルアミドであり、或いは親水性の性質の重合体のためには2-ヒドロキシエチル(メト)アクリレート、2-ヒドロキシプロピル(メト)アクリレートおよびトリメチルアンモニウム-エチル(メト)アクリレートクロリドである。

【0019】本発明により使用すべき官能性のポリ(メト)アクリレートの製造は、公知方法により、例えば常用の、塊状重合、溶液重合または乳化(分散液)重合によって行われる。重合体混合物の調製のために、重合体は、固体として、約0.1~0.5mmの粒径を有する粒状物もしくは粉末の形で使用され、このために、重合後に、例えば陽イオン性の共重合体であるような、例えば押出しされた塊状重合体の造粒によって取得されるか

または例えば酸基含有陰イオン性ポリ(メト)アクリレートのような約50~500 μ の粒度を有する乳化重合体の噴霧乾燥または凍結乾燥によって取得されるかまたは重合体溶液の蒸発もしくは沈殿によって取得される。

【0020】官能基を有するポリ(メト)アクリレートの例は、次のものである：

三級アミノ基を有する、単量体単位約50重量%を有する共重合体：Eudragit E100（登録商標）

四級アンモニウム基約10%を有する共重合体：Eudragit RS 100（登録商標）

カルボン酸基を有する、単量体単位約50重量%を有する共重合体：Eudragit L 100-55（登録商標）もしくはEudragit L100（登録商標）

カルボン酸基を有する、単量体単位約30重量%を有する共重合体：Eudragit S 100（登録商標）

カルボン酸基を有する、単量体単位約70重量%を有する共重合体：EUDISPERS（登録商標）

メタクリル酸10重量%以上を有する、メチルアクリレートとブチルアクリレートとの共重合体

ヒドロキシアルキル(メト)アクリレートを有する共重合体。

【0021】(2)本発明による混合物の場合に、溶融挙動および流動挙動並びに新規の皮膚用および経皮用の治療系の粘着を可能にする、官能基を有していないかまたは官能基の僅少量を有する重合体は、ポリ(メト)アクリレートであり、そのDIN53445による動力学的ガラス転移温度は、-70ないし約80℃である。ガラス転移温度が-50ないし+70℃の範囲内、有利に+10ないし70℃の範囲内にあるようなポリ(メト)アクリレートは特に有利である。

【0022】この種の重合体の例は、次のものである：好ましくはエチルアクリレート30重量%以上を有する、エチルアクリレートとメチルメタクリレートとからなる共重合体。

【0023】トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド約5%を有する、エチルアクリレートとメチルメタクリレートとからなる共重合体。

【0024】メチルアクリレートとメチルメタクリレートとの共重合体。

【0025】メチルメタクリレートと、ブチル(メト)アクリレートおよび／または2-エチルヘキシルメタクリレートとの共重合体。

【0026】(3)皮膚上に施与された治療系からの放出量が、(1)および(2)からの重合体組合せ物によって制御されているような皮膚用および経皮用の作用物質は、その物理的・化学的性質に基づいて、作用部位において、治療学的に有効な濃度を構成する状態であれば

ならない。皮膚用の治療剤は、しばしば、より深い皮膚層中への医薬品分子の浸入を必要とする。全身系的な作用のために、皮膚、殊に角質層の完全な通過は、必要なものであり、その結果、医薬品は、血行路中への吸収後に体内に分布される。本発明による加工のためには、医薬品は、十分な熱安定性を、少なくとも50℃で有していなければならない。例えば、就中、ドイツ連邦共和国特許出願公開第C3208853号明細書および膨大な文献の記載から公知である。

【0027】(I)コルチコステロイド、例えばヒドロコチゾン(hydrokortison)、プロドニゾロン(Prednisolon)、 β -メタゾン(Betamethason)。

【0028】(II)鎮痛性、炎症抑制剤、例えばイブプロフェン、ケトプロフェン、フェンタニル。

【0029】(III)抗高血圧剤、例えばクロニジンおよびカリクレイン。

【0030】(IV)抗生物質、例えばクロラルフェニコール、ネオマイシン。

【0031】(V)麻酔薬、例えばリドカイン。

【0032】(VI)殺菌剤、例えばクロトリマゾール。

【0033】(VII)ビタミンおよび誘導体、例えばビタミンAの酸、コレカルシフェロール。

【0034】(VIII)抗癲癇薬、例えばニトラゼパン(Nitrazepam)。

【0035】(IX)冠状動脈拡張剤、例えばニトログリセリン、イソソルバイトジニトレート(Isosorbiddinitrat)。

【0036】(X)抗ヒスタミン剤、例えばジフェンヒアドラミン塩酸塩。

【0037】(XI)抗乾癬作用物質、例えばジトラノール。

【0038】(XII)その他の作用物質、例えばニコチン。

【0039】(XIII)ホルモン、例えばオストラジオール、テストステロン。

【0040】(XIV)抗嘔吐剤、例えばスコポラミンの塩。

【0041】治療系中には、若干の作用物質または作用物質の組合せ物が含有されていてもよい。系中での該作用物質の量は、重合体混合物に対して、0.2~50重量%、好ましくは0.5~20重量%である。

【0042】(4)必要な場合には、成分(1)、

(2)および(3)からの混合物に、更に別の助剤、例えば可塑剤、浸透促進剤、例えばラウロカブラム、DM SOまたはDMF、触媒物質、例えばサリチル酸、尿素あるいはまた微粉末の形で、例えばSiO₂またはCaCO₃からの充填剤を添加してもよい。

【0043】支持薄膜は、好ましくは50~500 μ m

の厚さを有していてもよい。該支持薄膜は、例えばP、PE、PVC、ポリエステル、ポリウレタンまたはポリメタクリレートのような常用の重合体あるいはまたアルミニウムからなる。機械的安定性は、一方では問題のない被覆を可能にし、他方では皮膚上での貼付の際に十分な可撓性を保証しなければならない。この薄膜は、しばしば皮膚の色に着色されている。必要な場合には、支持薄膜自体が、既に一層構造、例えば重合体/アルミニウム組合せ物を、支持体中への作用物質の浸入を阻止するために有していてもよい。また支持体上での作用物質/重合体マトリックスの付着の改善のための一次被覆を有していてもよい。

【0044】使用の前に除去される分離薄膜は、原則的に、同じ材料からなる。

【0045】付着を減少させる被覆、例えば珪素化合物は、簡単な分離を実現する。

【0046】本質的に粉末状の成分(1)、(2)、(3)および場合によっては(4)は、混練機中で、僅かな圧力下に良好に混合され、50~200℃、殊に80~120℃の温度に加熱され、かつ熔融した物質が支持薄膜上に塗布され、この場合、10~600μm、就中、50~300μmの作用物質含有の重合体層の厚さに調節される。支持体としては、常用の平面状の支持体、例えばプラスチックまたは金属、特にアルミニウムからなる薄膜と同様に、絹織布または紙が使用される。

【0047】官能基を有するポリ(メト)アクリレートを含む本発明により製造された治療用の系は、皮膚に接して作用物質の制御された放出量を実現しかつ皮膚を通して浸入する作用物質の場合には皮膚を通しての該作用物質の吸収をも実現する。低いガラス転移温度を有するポリ(メト)アクリレートとの組合せ物は、感圧性の皮膚用接着剤の性質をも有することができるような溶解能を有する治療用の処方物を、簡単な方法で製造することができるようにする。

【0048】

【実施例】

例 1

作用物質および重合体の予備混合物を、水5ml中に懸濁させたプレドニゾン100mgと、同じ重量部のメタクリル酸およびエチルアクリレートから製造された重合体粉末5gと、7:3の重量比でのエチルアクリレートおよびメチルメタクリレートから製造された30%の水性重合体分散液5mlとの攪拌によって製造した。この予備混合物を、40℃で乾燥させて被膜にし、かつ140℃で熔融させた。柔軟で混練可能な物質が生成する。プレドニゾン約32mgを含有する4×4cmおよび厚さ0.6mmの被膜片から、試験管内での作用物質を、USP(=United States Pharmacopeia USP XXII

1990、第1581頁、Transdermal Delivery Systems, General Drug Release Standards, Apparatus 3 P

addle over disk.)による放出装置中で、pH6.8のリン酸塩緩衝液を使用しながら、以下のようにして、次のそれぞれの時間後に遅延させて放出する：

作用物質の放出量 %

1時間 13%
2時間 20%
3時間 28%
23時間 62%
28時間 74%

10 例 2

予備混合物を、水3ml中に懸濁させたプレドニゾン100mgと、7:3の重量比でのエチルアクリレートおよびメチルメタクリレートから製造された30%の水性重合体分散液5mlと、8:2の重量比でのメタクリル酸およびメチルアクリレートから製造された30%の重合体分散液5mlとの攪拌によって製造した。この予備混合物を、40℃で乾燥させ、かつ120℃で熔融させた。4×4cmおよび厚さ0.3mmの薄膜片から、作用物質の以下の放出を、例1に記載されたUSP法により、次のそれぞれの時間後に行った：

作用物質の放出量 %

1時間 25%
2時間 38%
3時間 45%
5時間 55%
24時間 66%
48時間 72%

例 3

例2と同様に行ったが、しかし、メタクリル酸およびメチルアクリレートから製造された重合体分散液は、9:1の前記単量体の重量比を有していた。プレドニゾンを、明らかにより迅速に、詳細には以下のようにして、次のそれぞれの時間後に放出した：

作用物質の放出量 %

1時間 11%
2時間 20%
3時間 25%
5時間 35%
24時間 58%
48時間 71%

40 例 4

この実施例を、例2と同様に実施したが、ケトプロフェン100mgを、プレドニゾンの代りに作用物質として使用した。USPによる試験管内の作用物質の放出量(例1と同様)は、それぞれの時間後に以下の通りであった：

作用物質の放出量 mg

1時間 8.3mg
2時間 9.9mg
4時間 10.9mg

24時間 11.2mg

48時間 11.8mg

例 5

この実施例を、例3と同様に実施したが、同様に、ケトプロフェン100mgをブレドニゾロンの代りに使用した。USPによる試験管内の作用物質の放出量（例1と同様）は、それぞれの時間後に以下の通りであった：

作用物質の放出量 mg

1時間 3.5mg

2時間 5.4mg

4時間 9.0mg

24時間 14.4mg

48時間 17.0mg

例 6

EUDRAGIT E 100（登録商標）196gおよびPLASTOIBD（登録商標）196gを、クエン酸トリエチル156gと一緒に、混練機中で約120℃に加熱し、かつ均一に混和する。清澄で低粘稠な物質が生成する。前記重合体混合物450gに、ケトプロフェン50gを添加し、かつ均一に分布させる。

【0049】引続き、前記溶液を50μmのアルミ箔上で分布させて1.9mmの厚さの層にし、かつ凝固するまで冷却する。

【0050】打ち抜きによって、直径約4.4cmおよび個々の投与量当たりケトプロフェン約285mgを有する円形の硬膏が得られる。試験管内での放出量の測定を、USP XXII、第1582頁、方法4（円筒形）により、pH6.8のリン酸塩緩衝液中で行い、以下の値を（開始時の作用物質負荷に対して）生じた：

1時間 : 13.0%

3時間 : 24.5%

6時間 : 41.0%

12時間 : 59.8%

18時間 : 91.1%

24時間 : 96.8%

例 7

EUDRAGIT E 100（登録商標）166.6gおよびEUDRAGIT RS 100（登録商標）166.6gを、クエン酸トリエチル133.3gと一緒に、加熱可能な混練機中で、約120℃で均一に混和する。得られた清澄で低粘稠な溶液450g中に、ケトプロフェン50gを均一に分布させ、かつ、前記物質を約50μmの厚さのアルミ箔上に塗布して1.9mmの厚さの層にする。

【0051】凝固後に、直径4.4cmを有する円形の硬膏を打ち抜く。それぞれ個々の投与量は、ケトプロフェン285mgを含有している。試験管内での医薬の放出量を、USP XXII、第1582頁、方法4（円筒形）により、pH6.8のリン酸塩緩衝液中で測定し、かつ以下の値を（開始時の作用物質負荷に対して）

生じた：

1時間 : 9.1%

3時間 : 16.7%

6時間 : 23.3%

12時間 : 35.9%

18時間 : 44.7%

24時間 : 51.2%

例 8

例7に記載のケトプロフェン／重合体混合物を、約120℃で、ドクターナイフを用いてアルミ箔（厚さ50μm）上に伸展して、300μmの厚さの層にし、冷却後に打ち抜く。それぞれ個々の投与量は、ケトプロフェン45mgを含有している。

【0052】例7に記載の作用物質放出量の測定は、以下の値を生じた：

1時間 : 31.3%

3時間 : 66.6%

6時間 : 78.3%

12時間 : 88.6%

18時間 : 90.3%

24時間 : 91.0%

例 9

EUDRAGIT L 100（登録商標）166.6gと、EUDRAGIT RS 100（登録商標）166.6gとクエン酸トリエチル166.6gとからなる混合物を、例7により後加工し、かつ分析する。試験管内での作用物質放出量の測定は、以下の値を生じた：

1時間 : 2.9%

3時間 : 5.7%

6時間 : 10.3%

12時間 : 18.4%

18時間 : 22.8%

24時間 : 29.4%

例 10

例9に記載の重合体の作用物質混合物を、例8に相応して後加工し、かつ分析し、以下の結果を得る。

【0053】

1時間 : 13.6%

3時間 : 28.9%

6時間 : 40.7%

12時間 : 50.0%

18時間 : 52.4%

24時間 : 53.3%

例 11

例9に記載のケトプロフェン硬膏を、作用物質放出に関して、pH5.5で、例7に記載されている装置中で分析する。この結果は、以下の通りである：

1時間 : 1.6%

3時間 : 1.9%

6時間 : 2.5%

(7)

特開平6-305953

11

12

12時間 : 3.1%

* 1時間 : 7.1%

18時間 : 3.9%

3時間 : 9.6%

24時間 : 5.2%

6時間 : 12.5%

例 12

12時間 : 16.1%

例10に記載のケトプロフェン硬膏を、例11により、
pH5.5で分析する。作用物質放出は、より迅速に行
われる：

18時間 : 19.1%

24時間 : 21.8%

*

フロントページの続き

(72)発明者 マンフレート アスムス

ドイツ連邦共和国 ビッケンバッハ エル

ブセンガッセ 9

Dermal therapeutic system based on a mixture of fusible polymethacrylates.

Patent Number: ☐ EP0617972, A3, B1
Publication date: 1994-10-05
Inventor(s): ASSMUS MANFRED (DE); LEHMANN KLAUS DR (DE); PETEREIT HANS-ULRICH (DE)
Applicant(s): ROEHM GMBH (DE)
Requested Patent: ☐ JP6305953
Application Number: EP19940104381 19940319
Priority Number(s): DE19934310012 19930327
IPC Classification: A61L15/58; A61L15/44
EC Classification: A61K9/70E, A61L15/44, A61L15/58
Equivalents: ☐ DE4310012, HU69378
Cited Documents: EP0261402; DE3823070; WO8503878; EP0415055

Abstract

For dermal therapeutic systems with controlled release of active ingredient, polymer mixtures of poly (meth)acrylates are described in which the active-ingredient-controlling polymer component carries functional groups and a further polymer component regulates the melt, flow and adhesion behaviour of the therapeutic system.

Data supplied from the esp@cenet database - I2